

Макропролактинемия у подростка с метаболическим синдромом

Л.К. Дзеранова, О.В. Васюкова, Н.П. Гончаров, Е.П. Гитель, Г.С. Колесникова, А.Д. Добрачева

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН (дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов), Москва

Синдром гиперпролактинемии характеризуется повышением секреции пролактина, бесплодием, нарушениями менструального цикла, галактореей у женщин, снижением либидо, потенции, бесплодием и гинекомастией у мужчин [2, 4, 6]. У детей и подростков это состояние может вызывать задержку полового развития, галакторею, первичную или вторичную аменорею у девочек, гинекомастию у мальчиков [9, 12, 13]. У 40–60% пациентов с гиперпролактинемией отмечается различной степени ожирение [2, 6].

Наиболее частой причиной гиперпролактинемии являются аденомы гипофиза – пролактиномы и смешанные опухоли (СТГ – и пролактинсекретирующие). Кроме того, и другие заболевания гипоталамуса и гипофиза могут вызывать гиперсекрецию пролактина: краниофарингиомы, повреждение ножки гипофиза, «пустое» турецкое седло вследствие облучения гипоталамо-гипофизарной области. Повышение уровня пролактина наблюдается при различных заболеваниях: первичном гипотиреозе, синдроме поликистозных яичников, хроническом простатите, хронической почечной недостаточности, циррозе печени и др. Часто гиперпролактинемия возникает во время приема нейролептиков, противорвотных средств и других лекарственных препаратов.

Распространенность данного синдрома в общей популяции составляет около 0,5% у женщин и 0,07% у мужчин. Чаще всего он встречается у молодых женщин в возрасте 25–40 лет (до 15% при вторичной аменорее), значительно реже – у мужчин такого же возраста [1, 2, 4, 5, 14].

Пролактин представляет собой единичную полипептидную цепь и относится к простым белкам. Известно, что пролактин в сыворотке крови находится в различных формах: низкомолекулярный, мономерный пролактин с молекулярной массой 23 кД (составляет в норме 50–90% от общего уровня пролактина), обладает высокой биологической активностью; сульфидный димер big пролактин с молекулярной массой 50–60 кД (составляет 5–25% общего количества гор-

мона) и big-big, или макропролактин, с молекулярной массой 150–170 кД, обычно связан с иммуноглобулином G, на его долю приходится в норме 9–21% общего пула пролактина [3, 7, 20, 21].

У пациентов, имеющих классическую симптоматику гиперпролактинемии, в сыворотке крови преобладает низкомолекулярный пролактин с молекулярной массой 23 кД. Однако существуют также нетипичные варианты, когда на фоне значительно повышенного уровня общего пролактина сыворотки крови отсутствует либо слабо выражена клиническая картина гиперпролактинемии [16, 18]. По данным многих исследований, в этих случаях отмечается преобладание высокомолекулярного big big пролактина (80–90% общего количества гормона).

Впервые нетипичный случай гиперпролактинемии был описан P.Whittaker в 1981 г. [28]. Термин «макропролактинемия» (МП) первым применили R.Jackson и соавт. в 1985 г. [17] для описания состояния, при котором у пациента с гиперпролактинемией и пролактинсекретирующей аденомой гипофиза было обнаружено значительное (85%) содержание в сыворотке макропролактина.

В общей популяции, по данным разных авторов, распространенность МП составляет 0,1–0,2% [14, 16, 27]. Распространенность МП среди пациентов с гиперпролактинемией составляет 15–30% [16, 20, 24]. Наиболее часто данное состояние отмечается у женщин.

Этиология и патогенез данного состояния до конца не изучены. Считается, что макропролактин – это комплекс, образующийся за счет связывания пролактина с молекулярной массой 23 кД в крови с иммуноглобулином G (т.е. аутоантителами к пролактину). Из-за больших размеров макропролактин имеет ограничения в связывании с рецептором, а также проникновении через капиллярную стенку, чем и объясняется более низкая биоактивность и соответственно отсутствие клиники [23, 26]. При МП отмечается значительно повышенный уровень общего пролактина, что, по некоторым данным [14, 16] можно объяснить следующим: 1) комплекс гормона с иммуноглобулином G

из-за своих размеров обладает более низким клиренсом, имеет ограничения для проникновения через стенки капилляров [8, 21], не элиминируется путем клубочковой фильтрации, как обычный гормон; 2) комплекс, возможно, не имеет ауторегуляторного влияния на гипоталамо-гипофизарную систему, и уровень общего пролактина повышается до тех пор, пока низкомолекулярный пролактин не достигнет необходимого для данной системы уровня. Супрессивный эффект допамина является отсроченным и неполным для макропролактина; 3) способность макропролактина связываться с рецепторами гораздо ниже, чем у мономерного, а его разрушение в органах-мишенях затруднено, что также способствует поддержанию высокого уровня общего количества гормона [16, 27].

Большинство лабораторных тест-систем, используемых в клинической практике, способны определять лишь общее количество пролактина, не учитывая его изоформы [11, 19, 22]. «Золотым стандартом» определения различных форм гормона считается гель-фильтрационная хроматография. Однако этот метод дорогостоящий и длительный, что ограничивает его применение в клинической практике [7, 20]. Более быстрыми и дешевыми методами являются ультрафильтрация, иммуносепарация и разделение с помощью полиэтиленгликоля (ПЭГ) [11, 19]. ПЭГ-материал, способный осаждать высокомолекулярный комплекс с иммуноглобулином G, что позволяет его использовать для определения макропролактина.

Что касается клинической картины, то при МП чаще всего встречается несоответствие симптомов гиперпролактинемии и уровня общего пролактина в сыворотке крови [13, 18]. Считается, что big big пролактин не оказывает непосредственного влияния на функцию репродуктивной системы [1, 16]. При значительной гиперпролактинемии с преобладанием макропролактина абсолютное содержание низкомолекулярного пролактина может значительно превышать норму, что является причиной развития клинической симптоматики. При проведении МРТ образования гипоталамо-гипофизарной области (аденомы, кисты) у этих пациентов встречаются намного реже (10–20%), чем в случае истинной гиперпролактинемии и по частоте выявления сопоставимы с диагностикой микроаденом среди здорового населения (14).

Нередко пациентов, имеющих значительное повышение уровня пролактина сыворотки крови, без патологии гипоталамо-гипофизарной области и другой видимой причины заболевания (синдром поликистозных яичников, опухоли яичников), относят к группе лиц с идиопатической гиперпролактинемией. Этим больным проводят многочисленные, в том числе дорогостоящие (МРТ) исследования. Эти пациенты получают терапию агонистами дофамина, однако в большинстве случаев содержание гормона сохраняется на прежнем уровне или отмечается небольшое его снижение, что требует повышения доз до максимальных, а следующим этапом — смену препарата. В настоящее время становится очевидным, что в данном случае речь идет о МП, которая очень часто бывает нераспознанной.

Сведения о распространенности МП у детей и подростков крайне малочисленны [13, 16]. Это может быть связано с редкой встречаемостью данного синдрома у детей или же более редким определением уровня пролактина в повседневной педиатрической практике. Большинство авторов подчеркивают клиническую асимптомность данного состояния у детей. Так, Fabre-Brue С. с соавт. [10] в 1997г впервые описал 4 детей с гиперпролактинемией, не предъявлявших каких-либо жалоб и имевших нормальную МР-картину гипоталамо-гипофизарной области. У всех пациентов была диагностирована МП. Для иллюстрации следует отметить, что на момент постановки диагноза у двоих детей компьютерное исследование головного мозга было выполнено трижды — патологии не выявлено. В исследовании S. Valette-Kassic из 1106 пациентов с гиперпролактинемией МП выявлена у 106 (10%), из них 4 (3,8%) были дети обоюбого пола [27]. По данным E. Toldy и соавт. [23], из обследованных 62 пациентов с МП данный синдром подтвержден у 2 детей (3,3%). Fideleff Н.Л. с соавт. [13] описали 5 пациентов (1 мальчик и 4 девочки), 11–18 лет со случайно выявленной асимптомной гиперпролактинемией. Максимальный период наблюдения за пациентами составил 8 лет, в течение которых уровень пролактина сыворотки крови оставался высоким. При проведении гель-фильтрационной хроматографии у всех подтверждена МП (big big пролактин 40–72%) при сниженной фракции мономерного пролактина во всех случаях. Пробное лечение бромкриптином в максимальной дозе 7,5 мг/сутки в течение 6 месяцев у мальчика не повлияло на уровень гиперпролактинемии.

Данные о встречаемости синдрома МП у детей в российской популяции отсутствуют. В связи с этим приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациентка Ш., 17 лет, поступила в ЭНЦ РАМН с жалобами на избыточную массу тела, повышенный аппетит, периодические головные боли давящего характера, связанные с повышением артериального давления до 160/90 ммртст, сопровождающиеся носовыми кровотечениями.

Из анамнеза: девочка от 2 беременности, протекавшей на фоне гестоза, угрозы невынашивания, 2 срочных родов. Вес при рождении — 4250 г, рост — 54 см. Раннее физическое и психомоторное развитие — по возрасту. Из перенесенных заболеваний — редкие ОРЗ (1–2 раза в год), краснуха, ветряная оспа, острый гайморит (в 10 лет), пневмония (в 12 лет), в 16 лет — оперативное лечение по поводу копчиковой кисты. Сопутствующие заболевания: миопия средней степени, дизметаболическая нефропатия. Наследственность отягощена по ожирению. Менархе — в 12 лет, менструальный цикл регулярный.

Избыточная масса тела — с 5 лет, на фоне гиподинамии, неправильного режима питания (основной прием пищи приходится на вечернее время, предпочитает высококалорийную пищу с высоким содержанием легкоусвояемых углеводов и жиров), постепенно прогрессирующего характера. Темпы роста сохранены. Выраженная прибавка массы тела (от 10 до

15 кг/год) — с 13 лет, тогда же стала отмечать повышение артериального давления, полифагию преимущественно в вечерние часы, появились тонкие розовые множественные стрии на боковых поверхностях туловища, груди, в подмышечных областях. Рекомендации по диете, физическим нагрузкам регулярно не соблюдала, не худела. С 9 лет наблюдается эндокринологом по месту жительства. При обследовании в октябре 2002 г (15 лет) выявлено снижение уровня общего Т4 сыворотки крови, диагностирован субклинический гипотиреоз (уровень ТТГ и Т4 св — в пределах нормальных значений), назначен эутирокс 50 мкг/сут. В это же время однократно зафиксирована гипергликемия натощак 5,8 ммоль/л, назначен метформин (сиофор) 1000 мг/сутки. Через 12 месяцев, учитывая отсутствие положительной динамики снижения веса, произведена коррекция проводимого лечения: доза эутирокса снижена до 25 мкг/сут, в терапию добавлен калия йодид 100 мкг/сут, сиофор заменен на глюкофаж в суточной дозе 1500 мг.

В мае 2003 г по месту жительства при регулярном менструальном цикле, отсутствии галактореи выявлена гиперпролактинемия 2901 мМЕ/мл без признаков объемного образования головного мозга по данным МРТ, назначен бромкриптин 5 мг/сут со слабopоложительной динамикой снижения уровня пролактина крови до 1688 мМЕ/мл. При контрольном обследовании через 10 месяцев вновь отмечено повышение уровня пролактина до 2202 мМЕ/мл, доза бромкриптина увеличена до 7,5 мг/сут, на фоне чего у пациентки отмечалось развитие выраженного диспепсического синдрома, в связи с чем препарат был заменен на каберголин (достинекс) 1 мг/неделю.

Объективно при поступлении в ЭНЦ РАМН:

рост — 163, 7 см (SDS = 0,25), вес — 125, 6 кг. ИМТ = 46, 9 (SDS = 4,12). ОТ — 139 см. ОБ — 141 см. Нормостенического телосложения. Кожные покровы бледно-розовые, умеренно влажные, фолликулит плеч. Множественные тонкие поверхностные бледно-розовые стрии на груди, животе, боковых поверхностях туловища, подмышечных впадинах. Подкожно-жировая клетчатка рыхлая, развита избыточно, перераспределена по абдоминальному типу. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичны, ЧСС — 82 в минуту, АД — 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень перкуторно +1,0 см из-под края реберной дуги. Стул регулярный. Диурез адекватный. Симптом поколачивания отрицательный. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена, клинически — эутиреоз. Половое развитие: Таннер 5. Молочные железы: развиты правильно, пальпаторно мягкие, уплотнений, выделений из сосков нет. Менархе в 12 лет, цикл регулярный.

По данным проведенного в ЭНЦ РАМН обследования:

- клинический анализ крови, мочи — без особенностей
- биохимический анализ крови: триглицериды 1,3 ммоль/л, холестерин 5,1 ммоль/л, ЛПНП 3,3 ммоль/л, ЛПВП — 1, 1 ммоль/л
- гликемия в ходе перорального глюкозотолерантного теста (75 г глюкозы): 0 мин — 4,5 ммоль/л, 30 мин — 6,6 ммоль/л, 60 мин — 6,5 ммоль/л,

90 мин — 7,1 ммоль/л, 120 мин — 7,5 ммоль/л. Максимальный выброс инсулина — 85,4 мкЕд/мл. Индексы инсулинорезистентности: Каро = 0,3 (норма > 0,3), НОМА = 3,0 (норма до 3,2).

- уровень пролактина сыворотки крови (на фоне приема достинекса 1 мг/неделю) — 51 мЕд/л (норма 90–540), кортизол крови — 190 нмоль/л (норма 123–626), ТТГ — 1,5 мЕд/л (норма 0,25 — 3,5), Т4 св — 13,1 пмоль/л (норма 9,0–20,0), титр антител к ТПО — 2 (норма 0–30), ЛГ — 1,7 Ед/л (норма 2,5–12,0), ФСГ — 5,5 Ед/л (норма 1,9–11,6), тестостерон — 0,4 нмоль/л (норма 0,2–2,7).
- ультразвуковое исследование щитовидной железы, органов малого таза — без особенностей
- МРТ головного мозга — без патологии.

На основании данных проведенного обследования выставлен диагноз:

Метаболический синдром: морбидное ожирение (ИМТ = 46,9), дислипидемия, инсулинорезистентность, симптоматическая артериальная гипертензия.

Пациентке рекомендована патогенетическая терапия метформином (сиофор, глюкофаж) 1000 мг/сутки на фоне гипокалорийной диеты и адекватной физической нагрузки, антигипертензивная терапия (ренитек 5 мг/сут). Достинекс, эутирокс и калия йодид отменены.

При наблюдении через 6 месяцев (ЭНЦ РАМН):

ТТГ — 0,8 мЕд/л, Т4 св — 15,5 пмоль/л. Пролактин сыворотки крови (утром, натощак, дважды, на фоне отмены бромкриптина и достинекса) — 1201 мЕд/л и 1083 мЕд/л.

Учитывая отсутствие клинических симптомов гиперпролактинемии, нормальную МР-картину головного мозга, максимальное повышение уровня пролактина сыворотки крови до 2901 мМЕ/мл, заподозрен синдром макропролактинемии.

При динамическом обследовании через 15 месяцев (ЭНЦ РАМН):

состояние удовлетворительное. Динамика веса: похудела на 29 кг (ИМТ 46,9→36,2, SDS ИМТ = 3,20). Менструальный цикл регулярный. Галактореи нет. Гемодинамика стабильная (АД 110–120/70 мм рт. ст. на фоне отмены антигипертензивной терапии). По данным перорального глюкозотолерантного теста — нормогликемия, нормоинсулинемия (глюкоза 0 мин — 4,7 ммоль/л, 30 мин — 6,2 ммоль/л, 60 мин — 4,8 ммоль/л, 90 мин — 6,1 ммоль/л, 120 мин — 6,9 ммоль/л, максимальный выброс инсулина — 44,6 мкЕд/мл). Индексы Каро = 1,1, НОМА = 0,9. Нормолипидемия (триглицериды 0,7 ммоль/л, холестерин 4,8 ммоль/л, ЛПНП 3,0 ммоль/л, ЛПВП — 1,35 ммоль/л). ТТГ — 0,9 мЕд/л. МРТ головного мозга — без патологии.

Уровень пролактина сыворотки крови — 1200 мЕд/л. С целью уточнения характера гиперпролактинемии проведено определение big big пролактина полиэтиленгликолем и установлено, что 1040 мЕд/л (86,7%) общего пролактина составляет макропролактин (big big пролактин).

Окончательный диагноз: Метаболический синдром: ожирение II–III ст., инсулинорезистентность (07/2004 г), дислипидемия (07/2004 г), симптоматическая артериальная гипертензия (07/2004 г). Синдром макропролактинемии.

Пациентке рекомендована дальнейшая программа снижения веса (назначен орлистат на 6 месяцев), контрольное обследование через 1 год.

В приведенном клиническом случае имеется сочетание двух синдромов: гиперпролактинемии и ожирения.

По данным литературы, гиперпролактинемия часто сочетается с базальной гиперинсулинемией и нормогликемией, а на фоне глюкозотолерантного теста отмечается более выраженный по сравнению с нормой выброс инсулина [2, 25]. У 40—60% пациентов с гиперпролактинемией отмечается различной степени ожирение [6, 15]. В последнее время получены данные, свидетельствующие о том, что повышенный уровень пролактина напрямую стимулирует пролиферативные и метаболические процессы в адипоцитах. В результате этого происходит перераспределение соотношения тощей и жировой массы, независимо от индекса массы тела, как это было показано у больных с гиперпролактинемией опухолевого генеза [9, 15, 25]. Эти изменения коррелируют со степенью секреции пролактина опухолью. При нормализации уровня пролактина на фоне лечения агонистами дофамина наблюдается снижение активности и количества жировой ткани [6].

Данные клинической картины у представленной пациентки изначально противоречили опухолевому генезу гиперпролактинемии и ожирения: отсутствие галактореи, задержки полового развития, регулярный менструальный цикл, набор массы тела постепенно прогрессирующего характера, в течение многих лет (тогда как в случае опухолей головного мозга чаще наблюдается феномен быстро прогрессирующего ожирения), отсутствие базальной гиперинсулинемии, незначительное повышение уровня инсулина при проведении перорального глюкозотолерантного теста, пограничные значения индексов инсулинорезистентности, отсутствие эффекта от проводимой терапии агонистами дофамина и положительная динамика снижения веса на фоне гипокалорийной диеты и адекватной физической нагрузки.

Таким образом, синдром макропролактинемии может быть причиной асимптомных гиперпролактинемических состояний. Определение макропролактина у пациентов с гиперпролактинемией актуально. Своевременная диагностика макропролактинемии позволит исключить проведение дополнительных рентгенологических исследований и назначение терапии агонистами дофамина, что особенно важно для педиатрической практики.

Л и т е р а т у р а

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Руководство для врачей. М: Медицина 2002.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. Пособие для врачей. М: 2004.
3. Дзеранова Л.К., Табеева К.И., Гончаров Н.П. и др. Макропролактинемия. Проблемы репродукции 2005; 2: 60 - 65.
4. Марова Е.И., Вакс В.В., Дзеранова Л.К. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин. Пособие для врачей. Pharmacia and Upjohn.
5. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К. Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний. М: Адамант, 2003.
6. Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты. Руководство для врачей. Ред. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. – М. – МИА 2004; 354-358.
7. Amadori P., Dilberis C., Marcolla A. All the studies on hyperprolactinemia should not forget to consider the possible presence of macroprolactinemia. Europ J Endocr 2004; 150: 93 - 94
8. Amadori P., Dilberis C., Marcolla A. at al. Macroprolactinemia: predictability on clinical basis and detection by PEG precipitation with two different immunometric methods. J Endocrinol Invest 2003; 26: 148 - 156.
9. Colao A., Loche S., Cappa M. at al. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long term follow up. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2777 - 2780.
10. Fabre-Brue C., Roth E., Simonin G. at al. Macroprolactinemia: a cause of hyperprolactinemia in childhood. J Ped Endocrinol Metab 1997; 10: 411 - 417.
11. Fahie-Wilson M.N. Polyethylene glycol precipitation as a screening method for macroprolactinemia. Clin Chem 2000; 46: 2022 - 2023.
12. Fideleff H.L., Boquete H., Orlandi A.M. at al. The evolution of prolactinomas in adolescents. Medicina (B aries) 1991; 51: 121 - 126.
13. Fideleff H.L., Ruibal G., Boquete H at al. Macroprolactinemia in childhood and adolescence: a cause of asymptomatic hyperprolactinemia. Horm Res 2000; 53 (1): 16 - 19.
14. Gibney J., Smith T.P., Mc Kenna T.J. Clinical relevance of macroprolactin. Clin Endocrin 2005; 62: 633 - 643.
15. Greeman Y., Torjman K., Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. Clin Endocrinol (Oxf). 1999; 50(2):271.
16. Hattory N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. J Pharmacol Sci 2003; 92 (3): 171 - 177.
17. Jackson R.D., Wortsman J., Malarkey W.B. Macroprolactinemia presenting like a pituitary tumor. J Clin Endocrinol Metab 1985; 78: 346 - 350.
18. Leslie H., Courtney C.H., Bell P.M at al. Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2743 - 2746.
19. Olukoga A.O., Kane J.W. Macroprolactinemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. Clin Endocrinol 1999; 51: 119.
20. Schlechte J.A. Editorial: the macroprolactin problem. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87 (12): 5408 - 5409.
21. Smith T.P., Suliman A.M., Fahie-Wilson M.N., Mc Kenna T.J. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 5410 - 5415.
22. Suliman A.M., Smith T.P., Gibney J., Mc Kenna T.J. Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening. Clin Chem 2003; 49(9): 1434 - 1436.
23. Toldy E., Locsei Z., Szaboles I. at al. Macroprolactinemia in the differential diagnosis of hyperprolactinemia. Orv Hetil 2003; 26: 144(43): 2121-2127.
24. Toldy E., Locsei Z., Szaboles I. at al. Macroprolactinemia: the consequences of a laboratory pitfall. Endocrine 2003; 22(3): 267-273.
25. Tuzcu A., Bahceci M., Dursun M. at al. Insulin sensitivity and hyperprolactinemia. J Endocrinol Invest 2003; 26: 341 -346.
26. Valdemarsson S. Macroprolactinemia. Risk of misdiagnosis and mismanagement in hyperprolactinemia. Lakartidningen 2004; 5: 101(6): 458-465.
27. Valette-Kassic S., Morange-Ramos I., Selim A. at al. Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(2): 581 - 588.
28. Whittaker P.G., Wilcox T., Lind T. Maintained fertility in a patient with hyperprolactinemia due big big prolactin. J Clin Endocrinol Metab 1981; 53: 863 - 866.